

孤発性パーキンソン病の遺伝子 : common disease-common variants

戸田 達史 佐竹 渉

(臨床神経 2010;50:864)

Key words : パーキンソン病, 疾患感受性遺伝子, 一塩基多型, ありふれた多型

症例的には大多数(95%)の孤発性パーキンソン病(PD)は、数十の遺伝因子と環境因子によってなり、その総和が、ある閾値を超えたとき発症するという多因子疾患であると考えられている。家族性PDの原因遺伝子として α -synucleinやparkin, DJ-1, PINK1, LRRK2 遺伝子などが発見されたが、孤発性PDではほとんどあきらかではなく、最近になりゲノム解析技術の飛躍的な進歩によりその病因の研究が発展している。多くの患者に関係する頻度の高い多型 common variants (いわゆる SNP) と、頻度は低いが発症への Effect size の大きい多型 rare variants の両者が重要である。

我々は候補遺伝子アプローチにて α -synucleinをはじめでの確実なパーキンソン病(PD)感受性遺伝子として同定し($p=5.0 \times 10^{-10}$)、報告してきた。

さらに孤発性パーキンソン病の感受性遺伝子を網羅的に同定するため、全ゲノム全遺伝子をほぼ網羅した56万SNPを搭載したイルミナ社 HumanHap550 アレイをもちいて、日本人のPD 2,011 検体、対照 18,381 検体により、ゲノムワイド関連解析(GWAS)と2つの再現研究をおこなった。

まず患者 988 検体、コントロール 2,521 検体で 438,886SNP の関連解析をおこない、有意な SNP 上位 337 個を、2つの独

立した患者・対照検体セットをもちいて、再現研究をおこなった。われわれは、1q32に、新しいPD感受性遺伝子座を同定し($P=1.52 \times 10^{-12}$)、この領域を、*PARK16*と命名した。また、第2の、新しいPD感受性座として、4p15に位置する*BST1*を同定した($P=3.94 \times 10^{-9}$)。さらに、疾患との強い関連を、常染色体優性遺伝性PDの原因遺伝子である、 α -synuclein (4q22, $P=7.35 \times 10^{-17}$)と*LRRK2* (12q12, $P=2.72 \times 10^{-8}$)の領域に検出した。ヨーロッパ起源の集団の関連解析の結果と比較することにより、我々は、人種間で共通したPDリスク遺伝子座として、*PARK16*, *SNCA*, *LRRK2*, 人種差を示す遺伝子座として、*BST1*と*MAPT*をみいだした。

今回PD発症にかかわる、2つの新しい遺伝子座を同定した。また、常染色体優性遺伝性PDの原因遺伝子の、孤発性PDへの関与を証明した。さらに、人種差が、PDの遺伝的不均一性に、寄与していることを示唆している。GWASからさらなる遺伝子の解明、そこから新たな疾患パスウェイとそこからの治療薬開発が期待される。また今後全ゲノム的に薬剤効果に関与する多型が数多く同定され、それらをミックスで搭載したカスタムの薬剤効果判定チップの臨床応用が期待される。

Abstract

Gene for sporadic Parkinson's disease: Common disease-common variants

Tatsushi Toda, M.D. and Wataru Satake, M.D.

Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

(Clin Neurol 2010;50:864)

Key words: Parkinson's disease, susceptibility gene, SNP, common variants